



**DOCUMENTO DI INDIRIZZO REGIONALE  
PER L'IMPIEGO DEI FARMACI PER LA CURA  
DELL'IPERCOLESTEROLEMIA FAMILIARE OMOZIGOTE**

***Data di revisione: Luglio 2016***

Documento redatto dal Gruppo di Lavoro sui Farmaci per la cura  
dell'ipercolesterolemia e della dislipidemia, licenziato dalla Commissione Tecnica  
Regionale Farmaci, ex DGR n. 952/2013, nella seduta del  
28 luglio 2016

**GRUPPO DI LAVORO SUI FARMACI PER LA CURA DELL'IPERCOLESTEROLEMIA E DELLA DISLIPIDEMIA**

Chiara Alberti – Farmacia, Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata di Verona

Margherita Andretta – Servizio Farmaceutico Territoriale, Azienda ULSS 20 Verona

Claudio Bilato – Cardiologia, Azienda ULSS 5 Arzignano

Maurizio Cancian – MMG, Azienda ULSS 7 Pieve di Soligo

Luca Degli Esposti – Presidente, Clicon S.r.l.

Elisabetta Di Lenardo - Farmacia, Azienda Ospedaliera di Padova

Paolo Pauletto - Medicina Interna, Azienda ULSS 9 Treviso

Giovanna Scroccaro – Settore Farmaceutico-Protesica-Dispositivi Medici, Regione del Veneto

Alberto Zambon – Clinica Medica I, Azienda Ospedaliera di Padova

Maria Grazia Zenti – Endocrinologia, Diabetologia e Malattie del Metabolismo, Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata di Verona

**SEGRETERIA DEL GRUPPO DI LAVORO**

Anna Michela Menti, Matteo Polini – Coordinamento Regionale Unico sul Farmaco, Regione del Veneto

**HANNO COLLABORATO**

Chiara Poggiani, Valentina Oberosler – Coordinamento Regionale Unico sul Farmaco, Regione del Veneto

Umberto De Conto – MMG, Azienda ULSS 9 Treviso

**DOCUMENTO DI INDIRIZZO REGIONALE  
PER L'IMPIEGO DEI FARMACI PER LA CURA  
DELL'IPERCOLESTEROLEMIA FAMILIARE OMOZIGOTE**

*Documento licenziato nella seduta del 28/07/2016 dalla  
Commissione Tecnica Regionale Farmaci, ex DGR n. 952/2013*

**Premessa**

L'ipercolesterolemia familiare omozigote (HoFH) è una malattia rara caratterizzata clinicamente da livelli di colesterolo LDL (C-LDL) > 500 mg/dL (in pazienti non trattati) o  $\geq 300$  mg/dL (in pazienti trattati), estesi xantomi cutanei/tendinei, malattia cardiovascolare aterosclerotica e anamnesi familiare positiva per ipercolesterolemia (entrambi i genitori con livelli di LDL colesterolo non trattati compatibili con diagnosi di ipercolesterolemia familiare eterozigote). Il difetto genetico è rappresentato da mutazioni in entrambi gli alleli del gene che codifica per il recettore LDL (LDLR). Recentemente sono state identificate altre mutazioni causative di geni secondari, quali APOB, che codifica per il legante del recettore delle LDL, PCSK9 (proteina convertasi subtilisina/kexina di tipo 9), modulatore dell'endocitosi epatica e LDLRAP1, codificante una proteina di adattamento<sup>1</sup>.

Il tipo di mutazione condiziona il grado di attività recettoriale residua che può variare da 0 a 30%.

La prognosi è peggiore nei soggetti in cui la mutazione comporta una perdita totale di attività recettoriale (*receptor negative*) che, se non trattati, raramente sopravvivono oltre i 20 anni rispetto ai soggetti in cui permane un certo grado di attività residua (*receptor defective*) che, nella quasi totalità, sviluppano eventi cardiovascolari entro i 30 anni di età.

La forma omozigote è caratterizzata dall'insorgenza di malattie cardiovascolari anche in giovane età e dalla presenza di accumuli caratteristici di grasso come xantomi, xantelasmi e arco corneale<sup>2</sup>.

Il trattamento corrente per la HoFH prevede l'inizio il prima possibile di una terapia ipolipemizzante di associazione (a base di statine ed ezetimibe in combinazione, se necessario, con resine sequestranti gli acidi biliari) che, sulla base delle evidenze disponibili, possa ritardare la comparsa di eventi cardiovascolari. Tuttavia, alcuni pazienti potrebbero non rispondere adeguatamente a tale terapia nemmeno se affiancata a trattamenti aggiuntivi quali l'afèresi lipoproteica<sup>1</sup>.

I farmaci recentemente approvati da parte dell'*European Medicines Agency* (EMA) per il trattamento di questa patologia sono:

- a. Lojuxta<sup>®</sup> (lomitapide), inibitore selettivo della proteina microsomiale di trasporto dei trigliceridi (MPT), una proteina intracellulare che si trova nel lume del reticolo endoplasmatico ed è coinvolta nei processi di trasferimento dei lipidi nei chilocromi e nelle VLDL. L'inibizione di MPT impedisce la secrezione delle lipoproteine nella circolazione sanguigna riducendo di conseguenza i livelli di trigliceridi e colesterolo;
- b. Repatha<sup>®</sup> (evolocumab), anticorpo monoclonale diretto contro PCSK9 che inibisce il legame della PCSK9 circolante con il recettore delle LDL sulla superficie degli epatociti, evitandone così la degradazione PCSK9-mediata. Il conseguente aumento dei livelli epatici dei recettori delle LDL aumenta la captazione delle stesse diminuendo la concentrazione del colesterolo LDL circolante.

Si riportano di seguito le indicazioni per le quali i due farmaci sono stati autorizzati al commercio.

**Lojuxta<sup>®</sup> - lomitapide***Ipercolesterolemia familiare omozigote*

Indicato in pazienti adulti come adiuvante di una dieta a basso tenore di grassi e di altri medicinali ipolipemizzanti con o senza afèresi delle lipoproteine a bassa densità (LDL) in pazienti adulti affetti da ipercolesterolemia familiare omozigote (HoFH). Quando possibile, dev'essere ottenuta una conferma

genetica di HoFH. È necessario escludere altre forme di iperlipoproteinemia e cause secondarie di ipercolesterolemia (ad es. sindrome nefrosica, ipotiroidismo).

**Repatha® - evolocumab**

*Ipercolesterolemia e dislipidemia mista*

Indicato nei pazienti adulti affetti da ipercolesterolemia primaria (familiarità eterozigote e non familiare) o da dislipidemia mista, in aggiunta alla dieta:

- in associazione ad una statina o ad una statina con altre terapie ipolipemizzanti in pazienti che non raggiungono livelli di LDL-C target con la dose massima tollerata di una statina,

oppure

- in monoterapia o in associazione ad altre terapie ipolipemizzanti in pazienti intolleranti alle statine o per i quali l'uso di statine è controindicato.

*Ipercolesterolemia familiare omozigote*

Indicato in associazione ad altre terapie ipolipemizzanti negli adulti e negli adolescenti di almeno 12 anni di età.

Al momento della stesura del presente documento, Lojuxta® (lomitapide) è classificato in fascia A con un prezzo pari a 18.871,28 (ex-factory al netto degli sconti obbligatori di legge) per ciascuna confezione da 28 cps al dosaggio di 5 mg o 10 mg o 20 mg.

Repatha® (evolocumab) risulta invece classificato in C(nn) non avendo l'AIFA ancora negoziato prezzo e regime di rimborsabilità.

**Obiettivo del documento**

Il documento si pone l'obiettivo di:

1. valutare i trattamenti ipolipemizzanti convenzionali impiegati per il trattamento dell'ipercolesterolemia omozigote;
2. analizzare le evidenze di efficacia e sicurezza dei due nuovi farmaci individuando i pazienti che potrebbero beneficiare di tali trattamenti;
3. definire il percorso per i pazienti affetti da HoFH.

Qualora siano disponibili evidenze di letteratura, le raccomandazioni espresse dal gruppo di lavoro sono state qualificate con un certo grado di Livello di prova e di Forza della raccomandazione, espressi rispettivamente in numeri romani (da I a VI) e in lettere (da A a E) secondo il sistema di grading adottato dal Piano Nazionale Linee Guida.

Il livello di prova si riferisce alla probabilità che un certo numero di conoscenze sia derivato da studi pianificati e condotti in modo tale da produrre informazioni valide e prive di errori sistematici. La forza della raccomandazione si riferisce invece alla probabilità che l'applicazione nella pratica di una raccomandazione determini un miglioramento dello stato di salute della popolazione obiettivo cui la raccomandazione è rivolta.

<b>LIVELLI DI PROVA</b>	
<b>I</b>	Prove ottenute da più studi clinici controllati randomizzati e/o da revisioni sistematiche di studi randomizzati.
<b>II</b>	Prove ottenute da un solo studio randomizzato di disegno adeguato.
<b>III</b>	Prove ottenute da studi di coorte con controlli concorrenti o storici o loro metanalisi.
<b>IV</b>	Prove ottenute da studi retrospettivi tipo caso-controllo o loro metanalisi.
<b>V</b>	Prove ottenute da studi di casistica (serie di casi) senza gruppo di controllo.
<b>VI</b>	Prove basate sull'opinione di esperti autorevoli o di comitati di esperti come indicato in linee guida o in <i>consensus conference</i> , o basata su opinioni dei membri del gruppo di lavoro responsabile di questa linea guida.
<b>FORZA DELLE RACCOMANDAZIONI</b>	
<b>A</b>	L'esecuzione di quella particolare procedura o test diagnostico è fortemente raccomandata (indica una particolare raccomandazione sostenuta da prove scientifiche di buona qualità, anche se non necessariamente di tipo I o II).
<b>B</b>	Si nutrono dei dubbi sul fatto che quella particolare procedura o intervento debba sempre essere raccomandata, ma si ritiene che la sua esecuzione debba essere attentamente considerata.
<b>C</b>	Esiste una sostanziale incertezza a favore o contro la raccomandazione di eseguire la procedura o l'intervento.
<b>D</b>	L'esecuzione della procedura non è raccomandata.
<b>E</b>	Si sconsiglia fortemente l'esecuzione della procedura.

Il documento è da intendersi come strumento suscettibile di revisioni periodiche qualora emergessero nuove evidenze.

**Epidemiologia dell'ipercolesterolemia familiare omozigote nella Regione Veneto**

La prevalenza dell'ipercolesterolemia familiare omozigote (HoFH) è stimata in 1:1 milione con esordio nei primi due anni di vita<sup>1</sup>. Recenti studi in popolazioni non selezionate indicano che la HoFH, in base ai criteri del *Dutch Lipid Clinic Network* potrebbe interessare 1 soggetto ogni 160.000-300.000 persone<sup>3</sup>.

In Regione Veneto si stima che circa 10 pazienti possano essere affetti da ipercolesterolemia familiare omozigote, di cui 3 sono attualmente registrati nel Registro regionale per le Malattie Rare.

**Quesito 1:** Fino ad ora, qual è stata la terapia ipolipemizzante ottimale per questa categoria di pazienti?

**Raccomandazioni**

La terapia ipolipemizzante orale raccomandata nei pazienti *receptor negative* include la somministrazione di alte dosi di statine ad alta potenza con l'eventuale associazione ad ezetimibe. Tale associazione determina una riduzione del C-LDL di circa il 30-40%.

**Livello evidenze:** I

**Forza della raccomandazione:** A

Alla terapia con statine ed ezetimibe può essere associato un ulteriore farmaco ipolipemizzante a base di resine sequestranti gli acidi biliari.

**Livello evidenze:** I

**Forza della raccomandazione:** A

Compatibilmente con la possibilità di accedere al trattamento, nei pazienti molto giovani (dai 5 anni e comunque non dopo gli 8) si raccomanda l'impiego dell'afèresi lipoproteica. Tale procedura permette l'abbassamento del C-LDL di circa il 55-70% ad ogni seduta rispetto ai livelli pre-trattamento. Il trattamento a lungo termine permette la regressione degli xantomi cutanei.

**Livello evidenze:** I

**Forza della raccomandazione:** A

**Commento**

Lo scopo del trattamento dell'ipercolesterolemia familiare omozigote è la riduzione dei livelli di C-LDL al fine di prevenire la malattia cardiovascolare. La terapia a base di agenti ipolipemizzanti deve essere stabilita sulla base del livello di rischio cardiovascolare, che nei pazienti affetti da HoFH è per definizione molto alto. Secondo le attuali linee guida europee, il target terapeutico per questa categoria di pazienti corrisponde a un valore di C-LDL <100 mg/dl (<135 mg/dl nei bambini) o <70 mg/dl in presenza di malattia cardiovascolare aterosclerotica.<sup>3</sup>

In Italia le terapie ipolipemizzanti sono rimborsate ai sensi della Nota 13 AIFA<sup>4</sup> come di seguito riportato:

<b>DISLIPIDEMIA</b>	<b>Trattamenti secondo Nota 13</b>		
	<b>I livello</b>	<b>II livello</b>	<b>III livello</b>
IPERCOLESTEROLEMIA FAMILIARE MONOGENICA (FH)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• simvastatina</li> <li>• pravastatina</li> <li>• fluvastatina</li> <li>• lovastatina</li> <li>• atorvastatina</li> <li>• rosuvastatina</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ezetimibe + statine (nei pazienti intolleranti alle statine è rimborsato il trattamento con ezetimibe in monoterapia)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Aggiunta di resine sequestranti gli acidi biliari</li> </ul>

Le statine rappresentano ad oggi la prima scelta di terapia nei pazienti affetti da ipercolesterolemia familiare omozigote, nonostante producano generalmente una modesta riduzione del livello del C-LDL (10-25%)<sup>5-9</sup>, anche con un regime terapeutico a massimo dosaggio. L'aggiunta di ezetimibe contribuisce ad un'ulteriore riduzione pari al 10-20% dei valori di C-LDL ed è raccomandata come seconda linea di trattamento.

Possono essere considerate anche combinazioni di statine con altri agenti ipolipemizzanti, quali sequestranti di acidi biliari, niacina o fibrati (trattamento di III livello)<sup>3</sup>.

Nella maggior parte dei casi tuttavia, pur ricorrendo alle combinazioni più potenti, i pazienti mostrano una risposta insoddisfacente ai farmaci e rimangono a un livello di rischio cardiovascolare elevato. Accanto alla terapia farmacologica si può ricorrere alla LDL aferesi, un procedimento di rimozione meccanica del colesterolo LDL dal sangue<sup>3,10</sup>.

Secondo il Consensus Conference Italiana sulla LDL-aferesi<sup>10</sup>, così come quanto riportato sul documento di Consenso Panel della Società Europea di Aterosclerosi<sup>3</sup>, la rimozione extracorporea del C-LDL, pur dispendioso in termini di tempo e di costi, è un importante trattamento aggiuntivo per l'HoFH. Un singolo trattamento può ridurre i livelli plasmatici di C-LDL del 55-70% rispetto ai livelli pre-trattamento, raggiungendo valori quasi nella norma con un trattamento su base settimanale. A lungo termine si osserva una regressione degli xantomi cutanei<sup>10</sup>. Nonostante la difficoltà di conduzione di studi randomizzati e controllati, vi è evidenza che l'aferesi contribuisca alla regressione e/o stabilizzazione della placca e al miglioramento della prognosi. L'età di inizio del trattamento e la frequenza con cui si attuano le sedute sono fattori importantissimi per il successo della terapia e può essere continuata anche in gravidanza. Il Consensus Panel raccomanda il trattamento idealmente dall'età di 5 anni e non oltre gli 8, anche se l'età e la frequenza devono essere valutate anche considerando l'accessibilità ai centri, la tipologia di procedura e la gravità della malattia<sup>3</sup>.

**Quesito 2:** Secondo le evidenze disponibili, quali sono le differenze tra lomitapide ed evolocumab?

### **Raccomandazioni**

Nei pazienti adulti con ipercolesterolemia familiare omozigote con livelli di C-LDL non controllati nonostante terapia ipolipemizzante ottimale a base di statine, ezetimibe ed eventuali resine sequestranti gli acidi biliari, l'impiego di lomitapide può essere preso in considerazione come ultima linea di trattamento, in aggiunta alla terapia ipolipemizzante ottimale di fondo.

**Livello evidenze:** III

**Forza della raccomandazione:** B

Nei pazienti  $\geq 12$  anni con ipercolesterolemia familiare omozigote, in presenza di attività residua del recettore delle LDL e con livelli di C-LDL non controllati nonostante terapia ipolipemizzante ottimale a base di statine, ezetimibe e eventuali resine sequestranti gli acidi biliari, l'impiego di evolocumab può essere preso in considerazione come ultima linea di trattamento, in aggiunta alla terapia ipolipemizzante ottimale di fondo.

**Livello evidenze:** II

**Forza della raccomandazione:** B

### **Commento**

I due farmaci differiscono per meccanismo d'azione, che è dipendente dalla presenza di attività residua del recettore delle LDL nel caso di evolocumab, ma non per lomitapide.

Evolocumab<sup>11</sup> si lega a PCSK9 impedendo che interagisca con il complesso LDL-recettore: viene così evitata la degradazione intracellulare del recettore stesso e se ne favorisce il riciclo sulla superficie dell'epatocita. Il conseguente aumento dei livelli epatici dei recettori delle LDL aumenta la captazione delle stesse

diminuendo la concentrazione del colesterolo LDL circolante.

Lomitapide<sup>12</sup> è un inibitore selettivo della proteina microsomiale di trasporto dei trigliceridi (MPT) e riduce la secrezione di lipoproteine da parte di fegato e intestino con un meccanismo indipendente dalla presenza del recettore delle LDL.

Negli studi registrativi, entrambi i farmaci sono stati valutati in aggiunta a terapia ipolipemizzante di fondo. Tuttavia solo nel caso di lomitapide era previsto il trattamento con LDL aferesi.

Studi comparativi tra evolocumab e lomitapide non sono presenti e pertanto non può essere effettuato un confronto diretto in termini di efficacia e sicurezza.

L'efficacia di lomitapide, co-somministrato ad una dieta a basso contenuto di grassi e altre terapie ipolipemizzanti, con o senza LDL aferesi, è stata valutata in un studio di fase III, a singolo braccio in 29 pazienti adulti affetti da HoFH<sup>13</sup> (C-LDL basale medio pari a 336,43 mg/dl, range 152-565 mg/dl).

La riduzione media percentuale di C-LDL vs basale alla settimana 26 (endpoint primario) è stata pari a 50% (95% CI -62;-39, p<0,0001) e il 28% dei pazienti ha raggiunto il livello target di C-LDL (<100 mg/dl)<sup>14</sup>.

Gli eventi avversi più comuni con lomitapide sono stati di tipo gastrointestinale; infezioni quali influenza, nasofaringite, gastroenterite; dolore toracico; disturbi epatici. Nel 34% dei pazienti si è avuto un aumento superiore a 3 volte il limite del valore normale (3xULN) delle transaminasi epatiche. In 20 pazienti con spettroscopia NMR valutabile, si è osservato un aumento dei valori medi di grasso epatico dell'1% al basale, 8,6% dopo 26 settimane e 8,3% dopo 78 settimane di trattamento<sup>14</sup>.

Per la stessa indicazione è disponibile sul mercato evolocumab, valutato in aggiunta alla terapia ipolipemizzante di fondo (esclusa l'LDL-aferesi) in uno studio di fase III, randomizzato, controllato verso placebo e condotto in doppio cieco che ha arruolato 49 pazienti di età ≥ 12 anni affetti da HoFH (C-LDL basale medio pari a 347,00 mg/dl). Un solo paziente presentava stato mutazionale negativo su entrambi gli alleli. La riduzione percentuale di C-LDL vs basale alla settimana 12 (endpoint primario) è stata del 23,1% (vs aumento del 7,9% con placebo; p<0,0001)<sup>15</sup>.

Le reazioni avverse più comuni con evolocumab sono state infezioni del tratto respiratorio ed influenza. In 3 pazienti del braccio evolocumab si è avuto un aumento superiore a 3xULN delle transaminasi epatiche<sup>15</sup>.

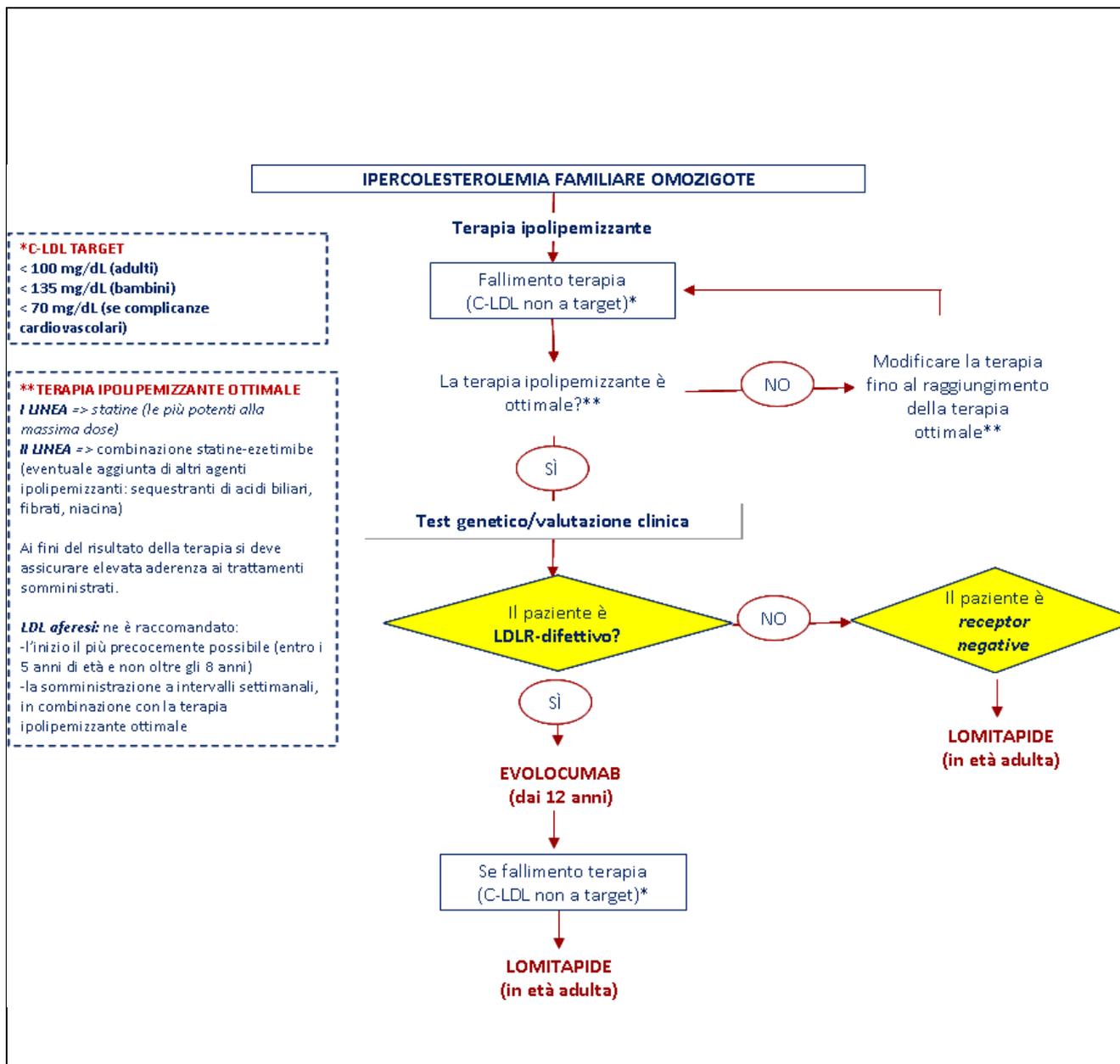
Per entrambi i farmaci mancano studi con endpoint primario clinicamente rilevante (prevenzione di eventi cardiovascolari) e dati di sicurezza a lungo termine.

**Quesito 3:** Secondo quali criteri devono essere selezionati i pazienti da candidare a lomitapide o ad evolocumab?

### ***Raccomandazioni***

Nei pazienti con diagnosi clinica e/o genetico-molecolare di ipercolesterolemia familiare omozigote, evolocumab o lomitapide si configurano come trattamenti aggiuntivi a una terapia ipolipemizzante di background già presente. I criteri che pertanto dovrebbero essere impiegati per la selezione dei pazienti sono:

1. fallimento della terapia ipolipemizzante ottimale di background. Per terapia ottimale si intende:
    - impiego di statina ad alta potenza (principalmente atorvastatina o rosuvastatina) con aggiunta di ezetimibe ed eventuale combinazione con resine sequestranti gli acidi biliari;
    - aderenza alla terapia somministrata;
    - se disponibile e visti i benefici clinici, LDL-aferesi;
  2. presenza, o meno, di attività residua del recettore LDL;
  3. valutazione della differenza dei costi di trattamento e delle possibili conseguenze di salute.
- Si riporta di seguito l'algoritmo raccomandato per l'individuazione dei pazienti:



**Commento**

L'ipercolesterolemia familiare omozigote è una dislipidemia ereditaria caratterizzata da<sup>3</sup>:

- a. conferma genetica di due alleli mutati ai loci per LDLR, APOB, PCSK9 o LDLRAP1 oppure:  
 C-LDL non trattato > 500 mg/dl o trattato ≥ 300 mg/dl in presenza di xantomi cutanei o tendinei prima dei 10 anni o in presenza di anamnesi familiare positiva (entrambi i genitori con livelli di C-LDL non trattati compatibili con diagnosi di ipercolesterolemia familiare eterozigote). Questi livelli di C-LDL sono solo indicativi e valori più bassi, specie in bambini o in soggetti sottoposti a trattamento ipolipemizzante, non escludono la presenza di HoFH;
- b. aterosclerosi accelerata, di solito a carico della radice aortica, anche se possono essere coinvolti altri distretti vascolari. I primi eventi cardiovascolari importanti spesso si verificano durante l'adolescenza, anche se nella prima infanzia sono stati segnalati angina pectoris, infarto miocardico e morte (di solito in individui *receptor negative*). Nei bambini, i primi segni e sintomi sono spesso legati a stenosi e rigurgito aortici, a causa del massiccio accumulo di colesterolo a livello valvolare.

Considerando le indicazioni autorizzate, gli studi di fase III e le attuali linee guida relative alla diagnosi e alla gestione clinica dell'ipercolesterolemia familiare omozigote, lomitapide ed evolocumab si posizionano come ultima linea di trattamento in aggiunta alla terapia ipolipemizzante sulla base di quanto previsto dalla Nota 13.

Gli studi registrativi<sup>14,15</sup> identificano come popolazione target, pazienti affetti da HoFH con valori di C-LDL non adeguatamente controllati (C-LDL basale medio 336 mg/dl per lomitapide e 347 mg/dl per evolocumab), in terapia con altri farmaci ipolipemizzanti (statine, principalmente atorvastatina e rosuvastatina) ed ezetimibe. Il dato relativo alla terapia aferetica è disponibile solo per lomitapide (62% dei pazienti era sottoposto ad aferesi).

Il diverso meccanismo d'azione dei due farmaci permette di identificare due differenti popolazioni che potrebbero beneficiare delle terapie:

- l'attività di evolocumab è dipendente dall'espressione del recettore delle LDL<sup>11</sup> e verosimilmente è efficace solo nei pazienti con una minima attività recettoriale residua;
- l'attività di lomitapide si esprime inibendo la proteina microsomiale di trasporto dei trigliceridi coinvolta nei processi di trasferimento dei lipidi nei chilomicroni e nelle VLDL<sup>12</sup>. L'inibizione impedisce la secrezione delle lipoproteine nella circolazione sanguigna riducendo di conseguenza i livelli di trigliceridi e colesterolo. Pazienti con perdita totale di attività del recettore delle LDL, che non hanno raggiunto il target terapeutico con le terapie convenzionali, inclusa LDL aferesi, sono eleggibili al trattamento con lomitapide.

Si precisa che le indicazioni terapeutiche autorizzate di evolocumab e lomitapide differiscono per la possibilità di impiego in età pediatrica:

- evolocumab è nei pazienti  $\geq 12$  anni<sup>11</sup>;
- lomitapide è autorizzata esclusivamente per l'età adulta  $\geq 18$  anni<sup>12</sup>.

Attualmente non vi sono evidenze per i pazienti in età compresa dalla nascita agli 11 anni.

Il costo annuo/paziente di una terapia con lomitapide alla dose massima raccomandata di 60 mg/die secondo l'indicazione EMA è pari a € 740.000. Se si considera invece la dose media assunta nello studio pivotal, il costo annuo della terapia per paziente è pari a € 490.453. Attualmente l'azienda fornisce il farmaco per 28 giorni di terapia al costo di € 18.871,28 (ex-factory al netto degli sconti obbligatori di legge), indipendentemente dalla dose somministrata. Il costo annuale quindi, indipendentemente dal dosaggio, risulterebbe essere di € 246.000.

Per evolocumab è disponibile il prezzo ex-factory che permette di calcolare un costo annuo/paziente pari a circa € 25.000. Si precisa che essendo un farmaco non ancora negoziato e inserito in fascia C(nn), la richiesta di acquisto da parte del medico dovrà essere effettuata nel rispetto della normativa regionale in materia.

Per i pazienti *receptor defective*, si raccomanda pertanto di iniziare il trattamento impiegando inizialmente evolocumab come trattamento *add-on* alla terapia ipolipemizzante di background. L'uso di lomitapide è raccomandato come scelta successiva in sostituzione ad evolocumab nel caso di pazienti che non riescano comunque ad avvicinarsi al proprio target terapeutico di C-LDL.

**Quesito 4:** Qual è il percorso da seguire per i pazienti messi in terapia da Centri extra-Regione o da Centri che non fanno parte della rete delle Malattie Rare?

#### **Commenti**

Secondo quanto previsto dalla normativa nazionale e regionale in materia di malattie rare, la diagnosi e la presa in carico globale dei pazienti affetti da ipercolesterolemia familiare omozigote compete esclusivamente ai Centri accreditati per le malattie rare.

Nel caso in cui un paziente non si fosse rivolto a un Centro accreditato, esso dovrà essere rivalutato da un Centro regionale o interregionale di riferimento per l'eventuale percorso diagnostico e rilascio di certificazione per malattia rara che dà diritto all'esonazione specifica e definizione del piano terapeutico

personalizzato (secondo quanto previsto dal DM n. 279/2001 e l'Accordo sul Piano Nazionale Malattie rare recepito dalla DGR n. 763 del 14 maggio 2015).

Al fine di poter assicurare uniformità di trattamento dei pazienti affetti da tale patologia e residenti in Regione del Veneto, appare opportuno che:

- il Coordinamento Regionale per le Malattie Rare diffonda il presente documento anche ai Centri interregionali di riferimento di area vasta, mettendolo altresì a disposizione nel sistema regionale informatizzato per le Malattie Rare;
- attraverso il Coordinamento Regionale per le Malattie Rare sia promossa una condivisione al Tavolo interregionale per le Malattie Rare;
- all'atto dell'inserimento sul sistema da parte del medico del distretto del piano terapeutico redatto da un centro accreditato extra-regione, il registro permetta la condivisione automatica del piano terapeutico del paziente con i Centri accreditati regionali esclusivamente al fine della valutazione dell'aderenza della terapia prescritta all'algoritmo della Regione Veneto. I Centri accreditati regionali potranno contattare il Centro prescrittore extra-regione qualora ve ne fosse la necessità. Nelle more dell'adeguamento informatico, il farmacista o il medico del distretto possono contattare direttamente i Centri regionali di riferimento per promuovere il percorso di valutazione dell'aderenza della terapia prescritta all'algoritmo sopra indicato, mettendo in conoscenza il Coordinamento Regionale per le Malattie Rare.

Riferimenti:

UOC di Clinica Medica I  
*Azienda Ospedaliera di Padova*  
Tel. 049/8212150  
clinica.medical@unipd.it

UOC Endocrinologia, Diabetologia e Malattie del Metabolismo  
*Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata di Verona*  
Tel. 045/8128467  
endocrinologia.metabolismo@ospedaleuniverona.it

Centro Regionale per le Malattie Rare  
*Azienda Ospedaliera di Padova*  
Tel. 049/8215700  
malattierare@pediatria.unipd.it

## **Bibliografia**

- <sup>1</sup>Goldstein JL, et al. Familial hypercholesterolemia. McGraw-Hill Information Services Company 2001; 2863-2913.
- <sup>2</sup>Sjouke B, et al. Homozygous autosomal dominant hypercholesterolemia in the Netherlands: prevalence, genotype-phenotype relationship and clinical outcome. *Eur Heart J.* 2014 Feb 28. Epub ahead of print.
- <sup>3</sup>Cuchel M, et al. Homozygous familial hypercholesterolemia: new insights and guidance for clinicians to improve detection and clinical management. A position paper from the Consensus Panel on Familial Hypercholesterolaemia of the European Atherosclerosis Society. *European Heart Journal* 2014; 35:2146-57.
- <sup>4</sup>Modifica alla Nota 13 di cui alla determina del 26/03/2013 (Determina n. 617/2014 – GU n. 156 del 8-7-2014).
- <sup>5</sup>Raal FJ et al., Expanded-dose simvastatin is effective in homozygous familial hypercholesterolaemia. *Atherosclerosis* 1997; 135: 249-56.
- <sup>6</sup>Yamamoto A et al., The effect of atorvastatin on serum lipids and lipoproteins in patients with homozygous familial hypercholesterolemia undergoing LDL-apheresis therapy. *Atherosclerosis* 2000; 153: 89-98.
- <sup>7</sup>Gagnè C et al., Efficacy and safety of ezetimibe coadministered with atorvastatin or simvastatin in patients with homozygous familial hypercholesterolemia. *Circulation* 2002; 105: 2469-75.
- <sup>8</sup>Sposito AC et al., Magnitude of HDL cholesterol variation after high-dose atorvastatin is genetically determined at the LDL receptor locus in patients with homozygous familial hypercholesterolemia. *Arterioscl Thromb Vasc Biol* 2003; 23: 2078-82.
- <sup>9</sup>Marais AD et al., A dose-titration and comparative study of rosuvastatin and atorvastatin in patients with homozygous familial hypercholesterolaemia. *Atherosclerosis* 2008; 197: 400-6.
- <sup>10</sup>Il Consensus Conference Italiana sulla LDL-afèresi, 2009
- <sup>11</sup>RCP di Repatha®
- <sup>12</sup>RCP di Lojuxta®
- <sup>13</sup>Assessment report di Lojuxta®, Procedure No. EMEA/H/C/002578/0000
- <sup>14</sup>Cuchel M, et al. Efficacy and safety of a microsomal triglyceride transfer protein inhibitor in patients with homozygous familial hypercholesterolaemia: a single arm, open-label, phase 3 study. *Lancet* 2013; 381 (9860):40-6.
- <sup>15</sup>Raal FJ, et al. Inhibition of PCSK9 with evolocumab in homozygous familial hypercholesterolaemia (TESLA Part B): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2015; 385:341-50.